Die

Behandlung der Tuberkulose

mit

Tuberkulocidin.

Vorläufige Mitteilung

von

Professor Dr. E. Klebs

in Zürich.

Hamburg und Leipzig

Verlag von Leopold Voss.

1892.

Druck der Verlagsanstalt und Druckerei Actien-Gesellschaft
(vormals J. F. Richter) in Hamburg.

Nachdem infolge meiner früheren Publikation, namentlich in der *Deutschen Medicinischen Wochenschrift* 1891. Nr. 45, eine gröfsere Anzahl von Ärzten, sowie ich selber eingehende Versuche mit dem Tuberkulocidin bei tuberkulösen Menschen gemacht haben, will ich jetzt die Resultate derselben, sowie einige weitere Erfahrungen über die Wirkung des Mittels hier vorläufig mitteilen, da die ausführliche Publikation, welche alle Fälle enthalten soll, noch längere Zeit in Anspruch nehmen wird, indem es wünschenswert erscheint, in dieser das ganze Material vollständig zu geben und zahlreiche Fälle wo möglich längere Zeit hindurch zu beobachten.[1]

Zunächst will ich noch einige Mitteilungen über die Darstellung und Wirksamkeit des ausschliefslich in der letzten Zeit angewendeten Präparates, des Tuberkulocidins machen. Dasselbe kann, wie ich in der citierten Mitteilung angeführt habe, in verschiedener Weise dargestellt werden, jedoch ist allen Darstellungsarten gemeinsam, dafs die durch Platinchlorid und die sogenannten Alkaloid-Reagentien aus dem Rohtuberkulin ausgefällten Substanzen die schädlichen Stoffe des letzteren enthalten, während die bei dieser Behandlung in Lösung bleibende und durch Alkohol ausfällbare uud rein darstellbare Albumose die heilende Substanz des Rohtuberkulins darstellt. Diese Substanz wird jetzt in gröfserem Mafsstabe in den Höchster Farbwerken vorm. Meister, Lucius & Bruening in Höchst a. M.

[1] Das erscheinen dieser ausführlichen Arbeit war bereits für den Herbst 1891 in Aussicht genommen und von der Verlagsbuchhandlung Leopold Voss in Hamburg auch schon angekündigt worden. Ich habe den Aufenthalt eintreten lassen, um namentlich die Beobachtungen am Menschen noch weiter zu vervollständigen. Klebs.

dargestellt und jedes einzelne in dieser Weise gewonnene Präparat auf seine Wirksamkeit an tuberkulös gemachten Tieren von mir geprüft. Indem hierbei viel höhere Dosen in Anwendung kommen, als sie jemals bei den Menschen zur Verwendung gelangen, ist eine sichere Garantie dafür geboten, dafs das Präparat stets gleichmäfsig wirke und namentlich von den schädlichen Nebenwirkungen auf das Herz frei ist, welche vorzugsweise die Gefahren des Rohtuberkulins verursachen. Ich will hier nur bemerken, dafs Dosen dieses Mittels, welche 1 : 5000 des Körpergewichtes betragen, bei Menschen von 50 Kilo Gewicht einer Dosis von 10 Gramm entsprechen würden, bei tuberkulösen Meerschweinchen höchstens ½ Grad Temperatursteigerung hervorbringen dürfen. Wiederholt habe ich die Beobachtung gemacht, dafs solche Präparate bei tuberkulösen Menschen in der Dosis von 0,5 bis 1,0 ccm keine merkbare Temperatursteigerung hervorbringen. Bei gesunden Tieren wird überhaupt keine Störung in der Wärmebildung durch dieses Präparat hervorgerufen, und fehlen auch gänzlich die Wirkungen auf das Herz, welche dem Rohtuberkulin, sowie den durch Platin und andere Salze ausgefällten Substanzen des Rohtuberkulins eigen sind. Die Wirkung dieser letzteren stellt sich, wie kymographische Versuche lehren, dar als eine direkte auf das Herz, welche ein mächtiges Absinken des Blutdruckes hervorruft und unmittelbar hierdurch den Tod herbeiführen kann. Aufserdem scheinen aber auch Einwirkungen auf die Zusammensetzung des Blutes, namentlich auf die physikalische Beschaffenheit der roten Blutkörperchen stattzufinden, welche klebrig werden und daher leichter an solchen Stellen, an denen die Zirkulation bereits leidet, wie in der Umgebung des tuberkulösen Gewebes zur Blutstagnation und

Hämorrhagie Veranlassung geben. Hierdurch dürfte es sich wohl erklären, weshalb die sogenannten Lokalreaktionen, welche das Rohtuberkulin hervorruft, gerade in der Umgebung des tuberkulösen Gewebe stattfinden. Die vielfach angenommene, aber durchaus unerklärte Beziehung des Tuberkulins zu dem tuberkulösen Gewebes dürfte sich auf diese sehr viel einfachere Erklärung zurückführen lassen. Aufserdem kommen bei den schädigenden Wirkungen freilich auch noch Reizwirkungen, namentlich auf die Leukocyten in Betracht. Indem die letzteren bald weniger, bald mehr empfänglich sind gegenüber den schädigenden Substanzen der Rohtuberkulins, sehen wir alsdann den Blutstasen sich entzündliche Schwellungen anreihen.

Alle diese schädlichen Wirkungen, denen sich bei Menschen auch noch eine grofse Reihe von direkten Läsionen des Nervensystems anreihen, welche bei Tierversuchen natürlich weniger hervortreten, fallen fort bei der Anwendung der gereinigten, heilenden Albumose, des „Alexins“ oder Tuberkulocidins. Sehr grofse Dosen des letzteren, bis 2 ccm am Tage, bringen allerdings bei manchen kranken Menschen auch Störungen hervor, die sich namentlich in einem mehr oder weniger erheblichen Müdigkeitsgefühl aussprechen, sowie ferner in Abmagerungszuständen, welche am Anfange der Kur eintreten, späterhin aber in günstigen Fällen sich auszugleichen pflegen und einer oft sehr bedeutenden Gewichtszunahme Platz machen. Es geht hieraus also hervor, dafs das Tuberkulocidin, wenn es auch frei ist von den schädigenden Nebenwirkungen des Rohtuberkulins durchaus nicht als eine indifferente Substanz bezeichnet werden kann. Ferner ist auch deutlich, dafs es sich dabei um etwas anderes als um ein verdünntes Rohtuberkulin

handelt, wie dieses sich aus folgender einfacher Berechnung der Dosierungs-Verhältnisse der beiden Substanzen ergiebt: Indem das Tuberkulocidin ungefähr $2^1/_2$ % des Rohtuberkulins ausmacht, müfste, wenn es sich um einfache Verminderung der Wirkung durch Verdünnung handelte, die 40fache Menge desselben die gleichen Wirkungen hervorbringen wie das Rohtuberkulin. Da nun durchweg bei tuberkulösen Menschen die nach wenigen Dosen erreichte Menge von 1 dcg des Tuberkulocidins kein Fieber hervorbringt, dagegen Rohtuberkulin in diesen Fällen schon in einer Dosis von $2^1/_2$ mg oft sehr bedeutende Temperatur-Steigerung veranlafst, wie unter anderem Robert Koch durch abwechselnde Injektion der beiden Substanzen festgestellt hat, so ist es klar, dafs die Wirkung der beiden Substanzen eine durchaus verschiedenartige ist.

Was die Natur dieser schädigenden Substanzen betrifft, so ist die Untersuchung hierüber noch nicht abgeschlossen, da es sich um Reindarstellung derselben handelt, wozu gröfsere Mengen notwendig sind, an denen gegenwärtig noch gesammelt wird. Doch läfst sich gegenwärtig schon sagen, dafs eigentliche Alkaloide, welche in chemischer Verbindung mit Metallsalzen darzustellen sind, nur in den durch Alkohol aus dem Rohtuberkulin entfernbaren Substanzen vorhanden sind. Die schädigenden Substanzen, welche durch die sog. Alkaloid-Reagentien niedergeschlagen werden, scheinen sämtlich der Klasse der Albumosen anzugehören und stellen wahrscheinlich Umwandlungsprodukte des Mykoproteins dar, während die heilende Substanz, das Tuberkulocidin, als ein Sekret der Tuberkelbacillen aufzufassen ist. Durch diese Annahme erklärt sich auch eine sehr merkwürdige Thatsache, dafs nämlich unter gewissen Umständen bei sehr

hohen Gaben des Tuberkulocidins dennoch rasch vorübergehende Fieberanfälle auftreten, welche im Gegensatz zu dem hektischen und infektiösen Fieber ohne besondere Störungen ertragen werden, oft schon nach einer Stunde der normalen Temperatur Platz machen.

Die Erklärung dieser paradoxen Erscheinung liegt in der Wirkung des TC., wie ich die Substanz abgekürzt nach dem Vorgange von Robert Koch bezeichnen will, auf die Tuberkelbacillen. Es ist jetzt eine von sehr zahlreichen Ärzten bestätigte Erfahrung, dafs nach wenigen Gaben von TC. bei tuberkulösen Menschen, wenigstens bei günstigem Verlaufe, ein Zerfall der Tuberkelbacillen stattfindet. Meistens sind dazu Gaben von 3—5 dcgr notwendig, welche 4—5mal wiederholt werden müssen. Die Tuberkelbacillen, welche in dem Sputum bis dahin kräftig entwickelt und gleichmäfsig gefärbt waren, ohne irgend eine Spur von sporenartigen Bildungen, nehmen jetzt eine körnige Beschaffenheit an, wie wir sie spontan auch in dem Inhalte alter Kavernen erkennen. Dafs es sich in diesem Fall aber nicht, wie in jenem vielfach angenommen wurde, um Sporenbildung handelt, geht schon aus der Unregelmäfsigkeit dieser Körner hervor, welche bald gröfser, bald kleiner sind und keineswegs immer gleichmäfsig reihenweise im Innern des Tuberkelbacillus angeordnet sind. Im Gegenteil findet man bei diesen Degenerationsformen sehr häufig gröfsere Strecken des Tuberkelbacillus als einen leeren, kaum gefärbten Schlauch, während an den Enden noch einzelne Körner oder selbst gröfsere Partien des Inhalts durch Fuchsin rot gefärbt werden. Bei sehr rapid eintretendem Zerfall, wie ich ihn nur nach Dosen von 1,0 ccm gesehen habe, können diese Körner auch frei werden; sie bilden

alsdann teils reihenweise, teils aber auch vereinzelt oder in kleinen Gruppen bei einander liegende mikrokokkenartige Bildungen. Dafs dieser Zustand nur von der Einwirkung des Tuberkulocidins abhängt, geht aus der wiederholt beobachteten Thatsache hervor, dafs derselbe oft zwar nach wenigen Injektionen eintritt, dann aber nach dem Aussetzen der Injektionen bald verschwindet und sich wieder herstellt, nachdem die letzteren von neuem begonnen haben.

Diese Veränderung der Tuberkelbacillen, welche somit nur als eine direkte Wirkung des TC. betrachtet werden kann, liefert nun vielleicht den Schlüssel zu der vorher erwähnten Beobachtung plötzlicher Temperatursteigerung bei dem Zerfall der Tuberkelbacillen. Indem dieser Zerfall sich sehr rasch vollzieht, gelangt eine gröfsere Menge der im Körper der Tuberkelbacillen enthaltenen schädlichen, fiebererregenden Substanzen in den Organismus. Wir erhalten das gleiche Resultat, wie wenn die letzteren nicht aus dem Rohtuberkulin entfernt worden wären. Aber dieser febrile Prozefs ist insofern ein sehr viel günstigerer, als seine Wirkungen, wie schon bemerkt, aufserordentlich schnell vorübergehen. In der That fallen dieselben auch bei weiterem Gebrauch des Tuberkulocidins fort, und besitzt dasselbe selbst in schweren hektischen Fiebern eine ganz entschiedene antifebrile Wirksamkeit. Die zuerst mächtigen, bis 4 Grad im Tage umfassenden Schwankungen der Körpertemperatur im hektischen Fieber gelangen zur Norm, so dafs die Tagesschwankung selbst nur 2—4 Zehntelgrade beträgt, welche ebenso viel oberhalb wie unterhalb von 37 Grad liegen. Dabei ist das Befinden bei dieser Umwandlung des Fiebercharakters ein durchaus normales; namentlich schwinden

die das hektische Fieber begleitenden Ermüdungs-Erscheinungen, in günstigen Fällen oft plötzlich mit dem Normalwerden der Temperatur. Diese wiederholt beobachtete Thatsache scheint demnach zu zeigen, dafs der durch das TC. eingeleitete Zerfall der Tuberkelbacillen zwar vorübergehende Temperatursteigerungen herbeiführt, aber endlich bei vollendetem Zerfall der Bacillen zu dauernder Entfieberung führen kann. Selbstverständlich ist es, dafs diese hohen Dosen, welche auch in schweren Fällen derartige günstige Einwirkungen herbeizuführen im stande sind, wegen der damit verbundenen, oft recht bedeutenden Ermüdung und einer erheblichen Abnahme der Körpersubstanz nicht zu lange gebraucht werden dürfen. Ich lasse in solchen Fällen dann entweder vollständige Pausen eintreten oder kleinere Dosen täglich geben. Ein Wiederansteigen des Fiebers, welches bald früher, bald später eintreten kann, nötigt alsdann zur Wiederholung der hohen Dosen. In günstigeren Fällen bleibt eine abermalige Temperatursteigerung aus, und deutet dieses nach den vorliegenden Untersuchungen auf eine tiefere, oftmals endgültige Schädigung der Tuberkelbacillen hin.

Für die theoretische Beurteilung der Wirkung des TC. auf die Tuberkelbacillen ist es von Wichtigkeit, zu berücksichtigen, dass aufser dieser direkten Wirkung auch noch eine indirekte, auf einer Veränderung des Impftiers beruhende wenigstens als möglich angenommen werden kann. Wenn empfänglichen Tieren, namentlich Meerschweinchen, gröfsere Dosen TC. längere oder kürzere Zeit vor der Injektion mit tuberkulösen Substanzen zugeführt werden, so stellt sich durchweg eine Verzögerung der Entwickelung der Tuberkulose heraus.

Es besteht demnach eine, wenn auch nur unvollständige oder vorübergehende Immunisierung der Tiere durch das Tuberkulocidin. Ob diese Erscheinung gleichfalls als eine direkte Wirkung der heilenden Substanz auf die Tuberkelbacillen aufzufassen ist, ist vorderhand noch fraglich, indem noch nicht sicher die zeitlichen Grenzen festgestellt sind, innerhalb deren eine solche Wirkung eintritt. Nach meinen Erfahrungen ist diese Wirkung noch eine sehr merkbare, den Verlauf der Tuberkulose um mindestens die doppelte Zeit verlängernde, wenn 8 Tage vor der tuberkulösen Infektion $^1/_2$—1 Gramm Tuberkulin einem Meerschweinchen eingespritzt wird. Ob das Tuberkulin so lange im Körper verweilt, oder ob es sich hier um Wirkungen handelt, welche durch die Körpersubstanz vermittelt werden, konnte noch nicht vollständig entschieden werden, und mufs die Lösung der Frage weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben. Als wahrscheinlich möchte ich es dagegen betrachten, dafs es sich auch hier um eine direkte Wirkung des noch im Körper vorhandenen Tuberkulins auf die später zugeführten Tuberkelbacillen handelt und vorläufig wenigstens die ganze günstige Wirkung des TC. auf diese schädigende Wirkung gegenüber den Tuberkelbacillen zurückzuführen ist. Allerdings läfst sich daneben, wie ich dies schon früher angeführt habe, anatomisch deutlich eine Rückbildung und Auflösung des tuberkulösen Gewebes unter dem Einflusse des TC. nachweisen, welche vornehmlich auf dem Wege einer Exsudation in das tuberkulöse Gewebe geschieht. Allein dieser Vorgang kann ebensowohl von dem Absterben der Tuberkelbacillen durch das TC. abgeleitet werden, wie von einer Einwirkung desselben auf das Körpergewebe. Es ist die erstere Anschauung auch

deshalb vorzuziehen, weil der erwähnte Prozeſs ausschlieſslich da stattfindet, wo Tuberkelbacillen vorhanden sind, nämlich in dem tuberkulösen Gewebe. Indem diese letzteren an Wirksamkeit verlieren, treten die natürlichen Schutzvorrichtungen des Organismus in Wirksamkeit, und geschieht dieses in gleicher Weise bei dem natürlichen wie bei dem durch künstliche Mittel hervorgerufenen Absterben der Tuberkelbacillen.

Bei dieser Theorie der TC.-Wirkung könnte es auffallend erscheinen, weshalb nicht in allen Fällen von Tuberkulose die erwähnten Schutzwirkungen des Organismus in Wirksamkeit treten. Hiergegen läſst sich anführen, daſs in der That der normale Organismus ganz ebenso wie gegenüber einer groſsen Reihe anderer Mikroben auch gegenüber den Tuberkelbacillen bakterientötende Eigenschaften besitzt. So habe ich durch eine Reihe von Versuchen an Kaninchen feststellen können, daſs von wirksamen Tuberkelbacillen, die in Reinkulturen in die Blutbahn eingespritzt wurden und deren Menge bestimmt war, nur sehr geringe Mengen zur Entwickelung gelangen. In einem derartigen Versuche entwickelten sich von 285 in die Blutbahn eingeführten Tuberkelbacillen nur 7 Knoten, also ein Bacillus von 40, falls wir annehmen, daſs für die Entwickelung eines jeden Knotens nur ein Tuberkelbacillus notwendig ist, in einem anderen Fall von 1140 Tuberkelbacillen sogar nur 17, einer von 67. Es sind demnach in dem ersteren Falle 87,55%, in dem zweiten 98,5% der eingeführten Tuberkelbacillen im Organismus zu Grunde gegangen. Da die Versuchsdauer in diesen Fällen 93 Tage umfaſste, so scheint auch eine tiefere Schädigung der zur Entwickelung gelangenden Tuberkelbacillen stattgefunden zu haben; namentlich war es

in diesen Fällen äufserst bemerkenswert, dafs die Milz und die übrigen grofsen Drüsen des Unterleibes vollständig frei waren von Tuberkeln und solche sich nur in den Lungen vorfanden. Es scheint also, dafs diese Organe in verschiedenem Mafse die Fähigkeit besitzen, die eindringenden Tuberkelbacillen zum Absterben zu bringen.

Diese Beobachtung führt uns noch zu einer zweiten bedeutsamen und von der bisherigen Auffassung des tuberkulösen Gewebes gänzlich abweichenden Deutung der Vorgänge bei der Tuberkelbildung. Wenn in solchen Fällen, in denen die natürlichen Schutzwirkungen des Organismus Zeit und Gelegenheit zu ihrer Entfaltung haben, nur sehr spärliche Herde tuberkulösen Gewebes entstehen und in diesen ausschliefslich eine, wenn auch beschränkte Weiterentwickelung von Tuberkelbacillen stattfindet, so ergiebt sich hieraus nahezu unmittelbar, dafs die Entwickelung des tuberkulösen Gewebes die Weiterentwickelung der Tuberkelbacillen begünstigt. Wir müssen daher die Entwickelung des tuberkulösen Gewebes geradezu als eine Nestbildung auffassen, als einen Vorgang, welcher ebenso zum Schutze der eingedrungenen Tuberkelbacillen dient, wie die Neubildungen, welche der Stich der Gallwespe hervorruft gegenüber den Eiern des Tieres, welche in die Gewebe eingebracht werden. Indem die keineswegs abgestorbenen, sondern nur erstarrten Zellen des tuberkulösen Gewebes die Tuberkelbacillen einhüllen, schützen sie dieselben gegen die schädigenden Substanzen, welche aus dem Blutstrom in die Gewebe eindringen. Hieraus erklärt sich auch die bedeutsame Thatsache, welche ich bereits in meiner ersten Mitteilung anführte, dafs nämlich die Nekrose des Körper-

gewebes zu einer Vermehrung der Tuberkelbacillen führt, indem hierbei der Schutz der Tuberkelbacillen gegen die bakterientötenden Substanzen des Körpers fortfällt und das absterbende Gewebe selbst einen guten Nährboden für die in ihm enthaltenen Tuberkelbacillen liefert.

Bezüglich der Formen der Tuberkelzellen will ich hier nur noch kurz anführen, dafs sowohl die platten, wie die grofsen vielkernigen Riesenzellen des Tuberkels sowohl aus Epithel- wie aus Bindegewebszellen hervorgehen. Unter den letzteren spielen namentlich die Gefäfszellen eine sehr bedeutsame Rolle für die Riesenzellenbildung, und läfst sich zeigen, dafs in der Milz vielkernige Riesenzellen aus dem Endothelbelag der Blutgefäfse hervorgehen und bei der Rückbildung daselbst verhältnissmäfsig lange als letzter Rest der ursprünglich daselbst vorhandenen gröfseren Tuberkel in der Blutbahn zurückbleiben. Im tuberkulösen Granulationsgewebe, namentlich des Pericards mit seinen mächtigen Gefäfsneubildungen läfst es sich ferner nachweisen, dafs aus den jungen wuchernden Endothelzellen, ja aus ganzen schon gebildeten Kapillarbahnen Riesenzellen hervorgehen mit oft sehr mächtigen Protoplasma-Fortsätzen, von welchen die letzteren noch das ursprüngliche Lumen des Gefäfses in sich einschliefsen. Der helle Fleck, welcher im Innern vieler Tuberkelriesenzellen gefunden wird, bedeutet nichts anderes als den Rest eines ursprünglichen Gefäfslumens.

So viel über meine Theorie der Tuberkel-Bildung und -Heilung, welche, ursprünglich am Tiere gewonnen, auch bei

der Beobachtung am Menschen mannigfache Unterstützung und Bestätigung gefunden hat. Ich gehe nun dazu über, in Kürze die Erfahrungen darzulegen, welche die Behandlung der Tuberkulose mit TC. ergeben hat.

I. Bei Tieren habe ich, wie hier nochmals erinnert sei, schon früher den Nachweis geleistet, dafs eine vollständige Reduktion der bereits hochentwickelten Tuberkel unter der Einwirkung des TC. stattfindet. Die Reste des tuberkulösen Gewebes lassen sich dann in solchen Organen mikroskopisch nachweisen, welche makroskopisch gänzlich frei sind von Tuberkulose, so dafs hierdurch der Beweis der früher vorhandenen, ausgedehnten Erkrankung geliefert ist. Die Tuberkelbacillen sind in diesen minimalen Resten gänzlich verschwunden. Einige andere sekundären Veränderungen, welche diese Reduktion der Tuberkulose begleiten, wie namentlich hyperplastische Entwickelungen der glatten Muskelfasern an den Bronchen und an den Blutgefäfsen, seien hier nur beiläufig erwähnt. Die narbigen Einziehungen, welche namentlich bei dem Meerschweinchen infolge frischerer Tuberkelentwickelung in der Leber entstehen, verschwinden gänzlich, und erhält das Organ wieder seine vollkommen glatte Oberfläche. Die unter der Entwickelung der Tuberkel mächtig anschwellende hyperplastische Milz wird wieder auf ihr früheres Volum zurückgebracht; doch deuten vielfache Verwachsungen des Organs mit den Nachbarteilen auf die früher bestandene Veränderung hin.

Es ergab sich nun die weitere Aufgabe, an Tier-Versuchen die beste Methode zu ermitteln, mittelst welcher dieses Resultat erreicht werden kann. In mehrfachen Parallelversuchen, welche vollkommen gleichartig verliefen, wurde festgestellt, dafs das

TC. um so wirksamer sich erweist, je früher es nach der tuberkulösen Infektion angewendet wird. Hier gelingt es bei allerdings hohen Gaben, 1 : 500 Gramm des Körpergewichts, welche gleichzeitig mit der tuberkulösen Infektion in mehreren Dosen injiziert werden, die Entwickelung der Tuberkulose zwar nicht aufzuheben, aber in hohem Mafse zu hemmen, so dafs die Tiere sich durch länger als 1/4 Jahr vollständig normal entwickeln und, schliefslich getötet, nur sehr spärliche Tuberkel enthalten, welche arm sind an Tuberkelbacillen. Dafs diese Methode, namentlich was die Menge der zugeführten heilenden Substanz betrifft, bei dem Menschen kaum zur Ausführung gelangen kann, ist selbstverständlich, da man wohl selten in den Fall kommt, eine ganz frische Infektion zu bekämpfen. Immerhin lehrt der Versuch, dafs die nach unseren gegenwärtigen Anschauungen enorme Dosis von 2 : 1000 des Körpergewichts im Laufe von 3—4 Tagen ohne Schaden gegeben werden kann.

Wichtiger für die therapeutische Frage sind diejenigen Versuche, in denen die minimale Dose festzustellen versucht wurde, welche noch vollständige Heilung oder wenigstens eine hochgradige Zurückbildung der Impftuberkulose herbeizuführen im stande ist. Hier hat sich die wichtige Thatsache ergeben, dafs schon ungefähr 25 tägliche Injektionen von 1 cgr auf 500 Körpergewicht im stande sind, dieses Ziel zu erreichen, selbst wenn diese Injektionen erst in der 6. Woche nach der tuberkulösen Infektion beginnen. Es läfst sich hieraus die zur Heilung der menschlichen Tuberkulose erforderliche Menge des TC. ableiten, wenn wir annehmen, dafs das Verhältnis des TC. zum Körpergewicht in beiden Fällen, beim Tier und beim

Menschen, das gleiche ist. 0,02 TC. auf 1000 Körpergewicht beim Meerschweinchen würde für einen Menschen von 50—60 Kilo Gewicht einer täglichen Dose von 1 und 1,2 ccm entsprechen. Zahlreiche Versuche in schweren Phthisisfällen haben in der That gezeigt, dafs diese Dosen nicht blofs zulässig sind, sondern noch bis 2 ccm im Tage gesteigert werden können ohne Schaden herbeizuführen. Es sind dieses die von mir gegebenen Maximaldosen, durch welche es gelingt, auch in sehr schweren Fällen, freilich nicht ausnahmslos, das hektische Fieber zu beseitigen. Da bei den Tieren 25—26 solcher Dosen zur Heilung notwendig waren, wird man auch bei den Menschen wenigstens in schweren Fällen auf 25—50 ccm Tuberkulocidin rechnen müssen. In leichteren Fällen dagegen tritt schon bei sehr viel niedrigeren Dosen eine erhebliche Besserung ein, ja in einigen Fällen ist durch solche eine definitive Heilung erzielt worden.

II. Die Erfahrungen über die Behandlung der Tuberkulose bei Menschen können natürlich in der Kürze der Zeit, welche für die Versuche zuerst mit Tub. dep., dann mit Tuberkulocidin (seit Ostern resp. Nov. 1891) gemacht wurden, noch nicht völlig zum Abschlusse gelangt sein. Das Material, über welches ich, dank der Beihülfe zahlreicher Kollegen, hier verfügen kann, umfafst gegen 100 Fälle, von denen aber nur 75 so weit genau berichtet und zu einem gewissen Abschlusse gelangt sind, dafs es gestattet ist, dieselben unter die üblichen Kategorien der geheilten, gebesserten und ungeheilten Fälle einzuteilen. Von eigenen Fällen kann ich über 33 berichten, welche zu einem nahezu völligen Abschlusse gelangt sind, während die von anderen Ärzten beobachteten

und genauer berichteten 42 betragen. Von diesen rechne ich unter die geheilten 8 eigene und 6 fremde Fälle, zusammen 14 = 18,6 % sämtlicher Fälle; unter die gebesserten 21 eigene, 24 fremde, zusammen 45 = 60 %. Unter diese Kategorie gehören aber aufserdem noch eine ganz bedeutende Reihe von Fällen, welche nur im allgemeinen als »gebessert« bezeichnet sind, ohne dafs genügende Daten vorliegen. Diese letzeren sind in die Summe von 75 Fälle natürlich nicht aufgenommen. Als ungebessert dagegen müssen von meinen eigenen Fällen 2, von fremden 12 bezeichnet werden, zusammen 14 = 18,6 %; gestorben sind 2 Fälle = 2,6 %. Unter den nicht gebesserten Fällen befinden sich indessen noch immer eine Anzahl solcher, welche zu den schwersten vorkommenden gehören, zwar Besserungen zeigen, aber wegen des allgemeinen Körperzustandes noch nicht die Hoffnung auf Genesung gewähren. Ebenso sind in dieser ganzen Reihe auch solche Fälle nicht aufgenommen, in denen lokale Tuberkulosen, mit TC. behandelt, oft sehr günstige Resultate ergeben haben, namentlich gilt dieses für die Larynx-Tuberkulose, während wir bezüglich des Lupus verhältnismäfsig nur wenige Beobachtungen aufzuweisen haben. Die Hauptmasse der in die Statistik aufgenommenen Fälle betrifft schwerere oder wenigstens ausgeprägte Fälle von Lungentuberkulose, in denen die Veränderungen dieses Organs im Vordergrunde stehen. Diese letzteren Fälle sollen hier auch vorzugsweise benutzt werden, um ein Bild zu geben von der Einwirkung des TC. auf den kranken Menschen.

Will man eine rationelle Einteilung dieser Fälle nach ihrer Schwere machen, so mufs man die beiden Kategorien der Ausdehnung und Art der anatomischen Veränderung, sowie

der Allgemeinstörungen gleichzeitig berücksichtigen; denn es ist bekannt, wie gerade oftmals verhältnismäfsig sehr geringe nachweisbare anatomische Störungen in den Lungen mit schweren Allgemeinerscheinungen zusammenfallen, wie dieses namentlich in hereditär belasteten Fällen Geltung hat. Nicht blofs eine Weiterverbreitung miliarer Herde in solchen Fällen, sondern auch die an und für sich gesteigerte Infektiosität der Tuberkelbacillen, vielleicht auch die verringerte Fähigkeit des Organismus zur Abwehr und Abtötung der Tuberkelbacillen bestimmen die Bedeutung dieser Fälle. Dann kommt aber auch in Betracht die Beteiligung gewisser Organe, deren Läsionen verderblicher wirken als die anderer Organe; hierhin gehört namentlich die Tuberkulose der Gehirnhäute und des Gehirns. Obwohl diese letzteren Fälle oftmals nur leichte Lungenveränderungen nachweisen lassen, ist ihre Gefahr, namentlich nach den Erfahrungen mit Rohtuberkulin, als eine besonders hervorragende zu bezeichnen. Ich will dieser Komplikation daher zunächst gedenken. Sowohl unter meinen eigenen wie unter den von anderen Ärzten beobachteten Fällen findet sich je ein solcher, in welchem mit Bestimmtheit die Anwesenheit von Gehirntuberkulose angenommen werden mufs. Wahrscheinlich aber sind, wie die anatomische Untersuchung der Leichen Tuberkulöser lehrt, derartige Fälle häufiger, als sie symptomisch sich kundgeben. Es ist daher sehr bedeutsam, dafs weder in den beiden genannten, noch in irgend einem der übrigen Fälle bei der TC.-Behandlung eine Verschlimmerung der vorhandenen Gehirnsymptome oder ein neues Auftreten solcher Erscheinungen beobachtet worden ist. Wo, wie in meinem Falle, der einen jungen kräftigen Mann betrifft, den

Bruder eines Arztes, welcher ihn mir zuführte, die bedrohlichen Erscheinungen, andauernder Kopfschmerz, Schlaflosigkeit, verlangsamter Puls neben fortschreitender Abmagerung und geringen Lungenveränderungen einhergehen und unter der Einwirkung des TC. sich ganz allmählich zurückbilden und nunmehr seit mehr als einem Vierteljahr verschwunden sind, da kann man wohl kaum an dem Zusammenhange zwischen der therapeutischen Einwirkung und dem Schwinden der Erscheinungen zweifeln. Um so mehr Bedeutung gewinnt dieses Resultat, als auch die Lungenveränderungen, namentlich die frischere, im rechten Unterlappen vorhandene Infiltration sich während der Kur zurückbildete, während eine Spitzeninfiltration rechts noch fortbesteht. Andererseits deuteten aber auch die ab und zu während des sonst afebrilen Verlaufes auftretenden febrilen Erscheinungen in diesem Fall darauf hin, dafs der Prozefs keineswegs als ein inaktiver betrachtet werden konnte. Es wurde dieser Erfolg erreicht durch 58 Injektionen, für welche 12 ccm TC. verwendet wurden. Die Erscheinungen von Seite des Gehirns sind seither vollständig ausgeblieben, das Körpergewicht hat um 3,5 Kilo zugenommen. Seit dem 17. Dez. 91, dem Schlufs der Injektionen, ist der Gesundheitszustand vollständig unverändert geblieben. Es zeigt dieser Fall so recht deutlich, wie sehr viel geringer die Gefahren des Tuberkulocidins als diejenigen des Rohtuberkulins sind, welches sich bekanntlich gerade bei meningealer Tuberkulose als höchst verderblich erwiesen hat. Überhaupt fehlt bei der TC.-Behandlung durchaus jede Andeutung, dafs eine miliare Verbreitung des tuberkulösen Prozesses während derselben stattfinden kann. Niemals sind sowohl in unseren Fällen wie

in denjenigen von anderen behandelnden Ärzten z. B. Nieren-Erscheinungen aufgetreten, welche bei der Behandlung mit Rohtuberkulin nur zu oft tiefere Störungen des Befindens hervorriefen. Es würde diese Thatsache mit dem übereinstimmen, was wir aus den Tier-Versuchen erschlossen haben, dafs es bei der TC.-Behandlung niemals zu einer Nekrose der Gewebe und niemals zu einer Vermehrung und Weiterverbreitung der Tuberkelbacillen kommt.

Ein ebenso günstiges Resultat ergaben diejenigen Fälle von Lungentuberkulose, welche durch immer wiederkehrende Blutungen bei relativ geringer Infiltration sich als besonders bedenklich erwiesen, indem gerade hier die Gefahr einer miliaren Verbreitung in besonders hohem Mafse zu bestehen scheint. Gerade unter diesen Fällen kann ich einen vollständig geheilten aus meiner eigenen Praxis erwähnen, in welchem die betreffende Patientin, eine Dame aus dem Tessin, trotz immer uud immer wiederholter Blutungen während des ganzen letzten Sommers die Behandlung nicht allein ohne erhebliche Störung ertrug, sondern eine so vollständige Rückbildung der Tuberkulose und Zunahme an Körpersubstanz, sowie Verbesserung des Allgemeinbefindens aufwies, dafs die ursprünglich sehr skeptisch gestimmten Ärzte ihres Heimatlandes offen ihr Erstaunen über den Erfolg kundgaben. In solchen Fällen freilich ist es notwendig, mit grofser Konsequenz vorzugehen und sich nicht durch die immer wieder auftretenden Lungenblutungen abschrecken zu lassen. Leider findet sich nicht bei allen Patienten die hierzu nötige Charakterstärke. Der vorher erwähnte Fall zeichnet sich noch dadurch aus, dafs der unverkennbare Erfolg durch

verhältnismäfsig niedrige Gaben erzielt wurde. Im Verlauf der Monate Juni und Juli wurden in 28 Injektionen 186,9 mgr verbraucht und hierdurch der Prozefs vollständig zum Stillstande gebracht. Im August folgten dann noch 7 Injektionen von je 1 cg; im November und Dezember eine Serie von 16 Injektionen von 2 cg. bis 5 dg., für welche 51 Injektionen zusammen 2,94 ccm TC. verbraucht wurden; die letzte Injektionsreihe wurde bei dem durchaus befriedigenden Körperzustande nur vorsichtshalber unternommen. Das Körpergewicht war um 4 Kilo von 54 auf 58 gestiegen, die subjektiven Beschwerden gänzlich verschwunden und nur eine geringe Spitzendämpfung noch vorhanden; die zuerst vorhandenen kavernösen Erscheinungen waren am Schlusse nicht mehr nachzuweisen, die Affektion in den Unterlappen vollständig geschwunden. Ganz ähnliche Fälle, die von anderen Ärzten beobachtet wurden, sollen in der ausführlichen Publikation mitgeteilt werden.

Besonders hervorzuheben ist bei diesen Fällen von nahezu sicherer Heilung dann noch der Umstand, dafs die Behandlung, falls es sich nicht um schwere fiebernde Kranke handelt, durchaus ambulatorisch geschehen kann. So habe ich die vorerwähnte Dame nur ganz vorübergehend während der Lungenblutungen für einige Tage in das Bett beordern müssen. Sind dagegen weder Fieber noch Blutungen vorhanden, so kann die Behandlung durch viele Monate hindurch geführt werden, ohne die Berufsthätigkeit des Patienten irgendwie zu stören. Einen besonders charakteristischen derartigen Krankheitsverlauf zeigte ein Herr Henri S. von Enge-Zürich, den ich von Herrn

Professor Huguénin übernahm. Derselbe, seines Berufes Kaufmann, hatte bereits seit länger als einem Jahre die verschiedensten Kurorte aufgesucht und verschiedene Heilmethoden (Kreosot, Kochsche Injektionen) durchgemacht und war dadurch in seinem Berufe sehr erheblich gestört worden, abgesehen von den grofsen Kosten, welche ihm die Reisen verursachten. Am Anfange des Jahres 91 machte er eine Kochsche Injektionskur in Ajaccio durch, welche, obwohl sehr energisch durchgeführt, dennoch nur zu einer vorübergehenden Besserung führte. (Ähnliche, nur sehr kurz anhaltende Besserungen nach Kochscher Kur berichten auch andere Ärzte, welche mit TC. behandelten. Ich verweise auf den ausführlichen Bericht. Herr S. erhielt daselbst in 25 Injektionen von 0,5 mg. bis 3 dg., dann in einer späteren kürzeren Reihe von 8 Injektionen von 2 mg. bis 3 cg. zusammen 0,8454 Rohtuberkulin. Obwohl die zuerst heftigen Reaktionen allmählich schwanden, so war doch sein Zustand ein derartiger, dafs er bereits im Juli wieder neue Hülfe aufsuchen mufste. Vom 24. Juli bis 18. August erhielt er in Weifsenburg 18 Injektionen von 0,1585 Tub. dep., welches Kollege Huguénin von mir erhalten hatte, dann vom 21. Aug. bis 6. Oktbr. in meiner Behandlung 41 Injektionen mit 3,62 Tub. dep., vom 8. Nov. 91 bis 16. Januar 92 wiederum 58 Injektionen von Tuberkulocidin mit im ganzen 13,85 ccm. Während der ganzen von mir geleiteten Behandlung hat Patient stets seinem Berufe obgelegen und hat dabei sein Gesundheitszustand sich stetig gebessert; Aussehen und Leistungsfähigkeit können geradezu als normal bezeichnet werden. Die hinten links bis zur Skapula-Spitze reichende Lungeninfiltration hat sich auf zwei kleinere Herde zusammengezogen, von welchen

der obere bis zur Mitte des Schulterblattes reicht, während der untere nur eine kleine cirkumskripte Stelle umfaſst. Die Spuren einer alten Pleuritis in den unteren Teilen der rechten Lunge sind gänzlich verschwunden, die Atmung, welche noch am 20. August von Huguénin als leises scharfes, abgeschwächtes Atemgeräusch daselbst bezeichnet wurde, ist vollkommen normal geworden. Am 27. Dez. war hier überall ein lautes normales Atemgeräusch zu hören. Auch in diesem Fall waren während der Injektionen mit Kochschem Rohtuberkulin Nierenblutungen und Tuberkelbacillen im Harn (Dr. Locher-Zürich) aufgetreten, welche späterhin bei den Injektionen von Tub. dep. und TC. vollständig verschwunden waren.

Wenn nun auch in allen diesen Fällen die Möglichkeit als vorhanden betrachtet werden muſs, daſs noch Tuberkelbacillen, wenn sie auch aus dem Auswurf verschwunden sind, in den schrumpfenden Geweben vorhanden sind und die Möglichkeit eines Recidives nicht vollkommen ausgeschlossen werden kann, so wird doch ein solches nach allen bisherigen Erfahrungen weniger bedenkliche Erscheinungen hervorrufen wegen der Beschränkung der Herde, sowie der Abschwächung der Tuberkelbacillen durch das TC. Es ist daher nur notwendig, derartige Patienten längere Zeit unter den Augen zu behalten, resp. ihnen einzuschärfen, bei jeder Verschlimmerung, Katarrh, Fieber etc., sofort sich dem Arzte vorzustellen.

Wie günstig das TC. auf derartige Recidive wirkt, kann man in solchen Fällen sehen, in denen bei sonst geringer febriler Erkrankung oder bei gewöhnlich fehlendem Fieber ab und zu kurz dauernde Fieberanfälle eintreten. Einen derartigen

Verlauf zeigt unter anderen einer meiner Fälle. Herr N. S., Commis aus Zürich, $18^{1}/_{2}$ Jahr alt, welcher gewöhnlich niedere Temperaturen von 36—37 darbietet; von Zeit zu Zeit aber treten bei demselben Fieberanfälle auf, bei denen die Temperatur bis gegen 40 Grad reichen kann; wenige Injektionen, meist 0,5 ccm TC., genügen dann, um das Fieber zu beseitigen. Die Störung wird zuerst angedeutet durch lokale Brustschmerzen und objektiv durch Rauhwerden der Atmung, bisweilen auch durch Saccaden am Schlusse der Inspiration, Störungen, welche meist an der frischesten Infiltrationsstelle in der Spitze des linken Unterlappens auftreten. Es ist mir sehr wahrscheinlich, dafs hier bei den auftretenden Recidiven eine eiweifsreiche Sekretion in den Alveolen stattfindet, durch welche deren Wandungen stärker verklebt werden und deshalb bei der Einatmung schwerer von einander entfernt werden können. Pleuritische Exsudation, welche sich, namentlich bei verzögerter Behandlung mit TC., von solchen Herden aus gern entwickelt und durch trockene Reibegeräusche und Schmerzen sich deutlich kundgiebt, schwindet ebenso schnell, wie die Erscheinungen von seiten des Lungengewebes, wenn rechtzeitig die TC.-Injektionen gemacht werden.

Viel weniger günstig gestalten sich die Verhältnisse begreiflicherweise, wenn gröfsere Infiltrationen und zumal Zerfall, Kavernenbildung und hektisches Fieber bereits in ausgesprochenem Mafse vorhanden sind. Auch hier treten infolge der ersten Injektionen die febrilen Erscheinungen oftmals in sehr kurzer Zeit zurück, um meist aber nach kurzer Zeit wieder Recidiven Platz zu machen. In solchen Fällen vermögen nur sehr hohe und anhaltende Injektionen den schweren Prozefs definitiv zu

brechen, wenn dies überhaupt möglich ist. In den schwersten derartigen Fällen scheint der vorgeschrittene Marasmus der Kranken das erheblichste Hindernis der Besserung zu sein, und treten hier die in neuerer Zeit auf die Verbesserung der Ernährung wirkenden Behandlungsmethoden, unter denen ich namentlich das Benzosol der Höchster Farbwerke (benzoesaures Guajacol) mit grofsem Vorteil verwendet habe, ferner die Methoden der Ruhekuren und der Superalimentation, sowie endlich Luftkuren, namentlich die reine und ozonreiche Luft von Davos, in ihr volles Recht ein.

Die von Dr. LABBÉ und OUDIN (Paris) gerühmten und in St. Raphael (zwischen Hyères und Cannes) in gröfserem Mafsstabe ausgeübten Inhalationen ozonisierter Luft mit ihren günstigen Wirkungen auf die Blutbildung und Körpergewichtszunahme haben auch mich veranlafst, bei einigen schweren Patienten Versuche damit zu machen, welche nicht ungünstige Resultate ergeben haben, indes noch zu wenig durchgeführt sind, um als definitiv betrachtet zu werden. Dagegen habe ich durch Versuche auf dem Wege von Zürich nach Davos eine stetige Zunahme des Ozongehaltes der Luft konstatieren können. Während derselbe in Zürich und seiner Nachbarschaft während der Eisenbahnfahrt auf Guajacpapier, welches dem starken Luftzuge während $^3/_4$stündiger Eisenbahnfahrt ausgesetzt war, = 0 war, trat schon in der Gegend des Walensees bis Ragaz eine deutliche Wirkung hervor, im Prättigäu eine weitere erhebliche Zunahme auf das 3—4fache ein, während dieselbe in Davosplatz mindestens auf das 5—6fache geschätzt werden kann. Dieser Versuch war um so mafsgebender, als die äufseren Verhältnisse, starke Bewölkung und Schneefall

an allen Stellen, an denen die Untersuchung vorgenommen wurde, die gleichen waren. Ich möchte daher annehmen, dafs ein guter Teil der unverkennbaren Heilwirkungen der Davoser Luft auf diesen Faktor zurückzuführen ist.

Auch unter diesen schwereren, mit immer wiederkehrendem Fieber einhergehenden Fällen habe ich eine Anzahl, welche als nahezu oder ganz geheilt betrachtet werden kann; namentlich deutlich tritt dieses hervor in solchen Fällen, in denen die tuberkulösen Affektionen an äufseren Teilen, Haut, Knochen und Gelenken, vorzugsweise auftretend, leichter der Wahrnehmung zugänglich sind. So habe ich unter meinen Patienten einen Mann, Namens Adolf Schn., 30 Jahre alt, Schlosser, der schon seit längerer Zeit tuberkulöse Affektionen der Knochen zeigte, die mehrfach operativ behandelt wurden, seit dem 10. August in Behandlung; bei demselben war damals eine schwere Affektion des linken Kniegelenkes vorhanden, welches enorm angeschwollen, mächtige fungöse Granulationen durchfühlen liefs und das Gehen fast gänzlich hinderte. In ca. 3 Monaten wurden 9,639 Tub. dep. und TC. verbraucht = 1 : 7373 des Körpergewichts. Öfters auftretende febrile Anfälle, bei denen die Körpertemperatur, die im August noch über 39 °C. hinausging, im September einmal nahezu 39 erreichte, nahmen unter kontinuierlichen Einspritzungen von 0,15 bis 0,2 ccm TC. während der Monate Oktober und Anfang November mehr und mehr ab, so dafs die Temperaturen während dieser Zeit gröfstenteils zwischen 36 und 37,5 lagen, selten nur noch sich 38 näherten; vom 7. November an dagegen während der gleichen, nur am Schlusse etwas erhöhten Injektionen lagen dieselben zwischen 36 und 37, sehr selten das

letztere um wenige Zehntel übersteigend. Der Zustand des Kniegelenkes, welcher früher nur das Gehen an Krücken gestattet hatte, besserte sich zusehends, der Umfang nahm ab, die weichen Granulationsmassen verschwanden immer mehr und mehr, und ist jetzt kaum noch eine Differenz im Umfange der beiden Kniee bemerkbar, die Arbeitsfähigkeit nahezu vollständig hergestellt, so dafs Patient wenigstens leichtere Arbeiten, Heizung eines Dampfkessels, ausführen konnte. — In einem anderen Fall äufserlicher Tuberkulose hatte der sehr herabgekommene Kranke, Jakob J. von Oerlikon, Tischler, 19 Jahre alt, Eiterungen, Fistelbildungen und ausgedehnte Unterminierungen der Haut in der Rückengegend, welche von den Rippen, vielleicht auch den Wirbeln ausgehen. Der zuerst stark fiebernde und sehr herabgekommene Patient erholte sich unter der Behandlung mit TC. auffallend schnell, die Fisteln schlossen sich unter gleichzeitiger chirurgischer Behandlung bald nahezu vollständig, das ursprünglich bis gegen 40° gehende Fieber liefs nach; doch ist in diesem Falle noch keine vollständige Heilung eingetreten, indem auch gegenwärtig noch nicht selten die Temperatur über 38 sich erhebt. Dabei ist die Lungenaffektion gering, wahrscheinlich aber bestehen noch tuberkulöse Affektionen der Knochen vielleicht auch des Darms. Dafs die ersteren vollständig heilen können, zeigt der vorige Fall Schn., bei welchem sich während der Behandlung eine zuerst zunehmende Anschwellung der rechten Hälfte des Stirnbeins herausstellte, die während der Behandlung wieder zum Schwinden gelangte, so dafs nur noch eine leichte harte Auftreibung des Knochens vorhanden ist.

Von den ganz schweren Lungen-Tuberkulosen, welche in

dieses Gebiet gehören, will ich nur einen Fall, Herrn A. aus Neufs, 29 Jahre alt, erwähnen, der trotz äufserster Abmagerung und schwerer Larynx-Affektion eine zweimalige Injektionskur durchmachte. Während der ersten 36 Injektionen stieg das Fieber mit äufserst typischem, hektischem Charakter, sehr grofser Tagesschwankung noch häufig bis gegen 40 ⁰ und trat erst nach Verwendung von 28,82 TC. in bis zu 2 ccm im Tag steigenden Dosen ein mäfsiger Abfall der Temperatur ein, welche nunmehr selten über 38,5 hinausging, niemals 39 erreichte. Mit einigen Schwankungen wurde nach einer kurzen Pause ein weiterer Abfall erzielt durch kleinere Injektionen von 0,5 ccm TC., denen dann, da das Fieber wiederum anzusteigen schien, noch 10 Injektionen von 1 ccm folgten. Erst durch diese zweite Injektionsreihe, in welcher in 17 Injektionen abermals 13,5 TC. verbraucht wurde, gelang es, die Temperatur auf das Normale herunterzusetzen, so dafs nur sehr kleine Schwankungen von 1—2 Zehntelgrad ober- und unterhalb von 37 ⁰ vorhanden waren. Patient fühlte sich so weit gekräftigt, dafs er auf Wunsch seiner Verwandten die Heimreise antreten konnte. Die grofsen beiderseits vorhandenen Kavernen waren hier zwar noch nicht geschlossen, doch der Prozefs in den übrigen Lungenteilen ganz erheblich zurückgegangen. Immerhin wird auch in solchen Fällen die definitive Heilung noch grofse Schwierigkeiten bereiten; jedoch läfst sich wenigstens konstatieren, dafs in einem solchen früher als gänzlich verzweifelt zu bezeichnenden Falle eine erhebliche Besserung, sowie ein, wenn auch nur vorläufiger Stillstand der Erscheinungen herbeigeführt werden kann. Ob auch in derartigen Fällen definitive Heilung zu erzielen ist, mufs dahingestellt bleiben,

wahrscheinlich wird eine solche nur zu erzielen sein, erstlich, wenn es gelingt, dauernd das Fieber und den fortschreitenden Marasmus zu beseitigen, zweitens die Ernährung wieder in die Höhe zu bringen, und drittens, die zugänglichen Lokalerscheinungen zu beseitigen. In letzterer Beziehung bietet die operative Chirurgie, namentlich der Lungen und des Larynx, wie mir scheint, erhebliche Aussichten dar. Bezüglich des letzteren möchte ich hervorheben, dafs ein so viel erfahrener Laryngologe, wie Dr. Max Schäffer in Bremen, vortreffliche Resultate der TC.-Behandlung erlangt hat. Doch verspare ich deren Mitteilung auf die ausführliche Publikation, hier nur bemerkend, dafs bei der TC.-Behandlung niemals eine jener bedrohlichen Erscheinungen von seiten des Larynx aufgetreten ist, welche bei der Behandlung mit Kochschem Rohtuberkulin bekanntlich nur zu oft Gefahr brachten oder zur Unterbrechung der Behandlung nötigten. Bei unserer Methode können während der TC.-Behandlung ungescheut chirurgische Eingriffe in den Kehlkopf unternommen werden, falls nicht, wie ich dieses beobachtet habe, der schlechte Allgemeinzustand der Patienten dieses verbietet.

Indem ich mit diesen, allerdings unvollständigen Andeutungen über das Wesen und die Erfolge meiner Behandlung der Tuberkulose mich begnüge, will ich zum Schlufs noch kurz hervorheben die Verhältnisse derselben gegenüber den gewöhnlichen Behandlungsmethoden der Tuberkulose. Da die Krankheit, wie gerade die pathologische Anatomie gezeigt hat, spontan heilen kann, so sind die Resultate, welche eine passende, diätetische und klimatische Therapie darbietet, nicht gerade ungünstig, sofern es möglich ist, alle diejenigen Faktoren zum

Heil des kranken Menschen darzubieten, welche dieses Resultat unterstützen. Die meisten dieser Hülfsmittel sind aber der grofsen Masse der Menschheit unzugänglich, abgesehen vielleicht von den zufälligen pathologischen Komplikationen, durch welche eine natürliche Involution der Tuberkulose bewirkt wird, wie den Herzklappenfehlern. Es würde also nach wie vor für die übergrofse Mehrzahl der minder bemittelten Klassen die Thatsache feststehen, dafs in dem gewöhnlichen Lauf der Dinge tuberkulöse Infektion gleich bedeutend ist mit einem mehr oder minder langen traurigen Dasein, das aber nahezu notwendig zu vorzeitigem Ende führt. Ich betrachte es als einen der wesentlichsten Vorzüge meiner Methode, dafs dieselbe bei einem verständigen Zusammenwirken aller Faktoren zu einem wahren Volksheilmittel ausgebildet werden kann, indem es durchaus nicht ausgeschlossen ist, die bis jetzt noch teure Substanz zu einem sehr niedrigen Preise zu liefern. Da ich niemals eigene Vorteile angestrebt habe, so habe ich auch nur diesen Gesichtspunkt im Auge behalten und einen grofsen Teil meiner Versuche an Menschen ohne Entgelt ausgeführt. Ich werde darin auch weiter fortfahren, wenn auch an einem anderen Orte, um jene Aufgabe zu erfüllen. Am schwersten wird zu besiegen sein das Mifstrauen vieler Leute, gerade unter den Ärzten, welche ich aber verweisen möchte auf die hier kurz mitgeteilten Ergebnisse sowohl der Tier-Versuche wie der Behandlung von Menschen. Während wir in der letzteren vielfach durch die Schwäche unseres Willens und unserer Urteilskraft verleitet, einen uns persönlich interessierenden Vorgang zu günstig beurteilen können (spielt ja doch der tolle Aberglaube der Suggestion, den freien Willen des Menschen

gefährlich bedrohend, selbst schon in der Therapie eine bedeutsame, wenn auch nicht erfreuliche Rolle), so verhält es sich ganz anders mit dem Tier-Versuche, der festen Säule der modernen Krankheitslehre, deren wesentlichste Grundlage, den Kampf des Organismus mit fremden Organismen, auf die jetzige Basis gestellt zu haben, mich stets mit Freude erfüllen wird, auch wenn meine Gegner, zu denen leider eine Anzahl von Kollegen gerechnet werden müssen, diese Thatsache bestreiten wollen. Der Tierversuch lehrt uns in unbestreitbarer Weise, dafs eine absolute Heilung der Tuberkulose auf dem angezeigten Wege, und zwar ohne erhebliche Gefahren für den erkrankten Körper, zu erreichen ist. Sollte dieses Resultat nicht auch am Menschen zu gewinnen sein? Ich meine, dafs meine eigenen und die Beobachtungen meiner Mitarbeiter den Beweis liefern, dafs dem so ist. Es wird sich fernerhin nur darum handeln, die Grenzen nachzuweisen, in denen auf diesem Wege der direkten Vernichtung der Tuberkelbacillen Heilung der durch sie hervorgerufenen Krankheiten zu erzielen ist. Denn es ist klar, dafs das Wort „sublata causa tollitur effectus“ nicht gilt für solche Prozesse, bei welchen, wie in den Krankheiten, gleichsam Ketten bildend, eine Störung aus der anderen hervorgeht. Die erste Ursache kann fortfallen, und dennoch bestehen die verderblichen Folgen der aus derselben sich entwickelnden Zustände fort. Wo, wie schon früher bemerkt, zu grofse Zerstörungen der Lunge vorhanden sind, wo die allgemeinen Körperkräfte bereits sehr bedeutend herabgesetzt sind, die Abmagerung und namentlich die Leistung des Herzens tief geschädigt ist, da ist auch von der Tilgung der ersten Ursache des Prozesses, falls sie auch

in diesen Fällen möglich sein sollte, dennoch Heilung nicht mehr zu erwarten. Vielleicht dafs diese Grenze noch ein wenig hinausgeschoben werden kann durch künstliche Ernährung, durch operative Eingriffe u. s. w. Das zu ermitteln, wird nunmehr Sache der Kliniker sein, ich beschränke mich darauf, mit meinen Mitarbeitern den Beweis geliefert zu haben, dafs dasjenige, was für das Tier gilt, auch für die tuberkulösen Affektionen des Menschen Bedeutung erlangt hat. Denjenigen Ärzten aber, welche, wie dieses leider zu häufig geschieht, jetzt noch die der Behandlung am meisten zugänglichen leichteren, noch nicht erhebliche Beschwerden herbeiführenden, aber bereits deutlich nachweisbaren Affektionen der Lunge durch heuchlerische Warnungen von dem Gebrauch dieses Mittels abschrecken wollen, möchte ich zu bedenken geben, ob es denn in unserer Wissenschaft nicht besser sei, einem, wenn auch schwachen Hoffnungsstrahl zu folgen, als sich und andere jenem Skeptizismus zu überantworten, welcher einstmals in der Wiener Schule der Natur alles, der Kunst nichts anvertrauen wollte. Wohin dieses bei bakteriellen Krankheiten führt, beweist der Verlauf der Tuberkulose.

Zürich, den 12. Februar 1892.

Beilage 1.

Instruktion

über die

Anwendung des Tuberkulocidin.

1. Dasselbe darf nur von Ärzten angewendet werden und wird zunächst nur solchen Kollegen mitgeteilt, die sich verpflichten, die Befunde bei ihren damit behandelten Kranken wöchentlich dem Unterzeichneten einzusenden. Dazu dienende Tabellen, welche für Namen, Krankheitszustand, Dosis der Injektion, Temperatur morgens, mittags und abends, Rubriken enthalten, werden der ersten Zusendung des Mittels beigegeben.[1]

2. Die Herren Ärzte werden gebeten, sich vorzugsweise der OVERLACHschen Spritze zu bedienen und dieselbe in der von R. KOCH angegebenen Weise v o r jedem Gebrauch mit Alkohol abs., dann mit 1 % Karbolsäure, n a c h jedem Gebrauch in umgekehrter Reihenfolge auszuspülen. Das Rosten der Nadeln kann durch Bestreichen mit Vaselin verhütet werden.

3. Je nach der Reizbarkeit der Kranken soll entweder mit 2 oder 5 Milligramm begonnen werden; tritt bei dieser

[1] Der Verkauf des TC. ist jetzt freigegeben (s. u. S. 39), doch werde ich dankbar jede Mitteilung der früheren und etwaiger künftiger Mitarbeiter entgegennehmen und gern bereit sein, weiteren Rat zu erteilen. E. KLEBS.

ersten, der Probeinjektion, keine oder keine erhebliche, 38 überschreitende Temperatursteigerung ein, so kann schnell zu höheren Dosen übergegangen werden. Bestand schon hektisches Fieber, so ist dies durchaus kein Hindernis, doch soll die Steigerung gegen die Morgentemperatur keine bedeutende werden, nur einige zehntel Grade betragen. Man kann dann sofort zu 1 Centigramm und weiter auf 2, 4, 6, 8 cg steigen, jede dieser Dosen mehr oder weniger lange, je nach dem Verlauf, festhaltend. Man wird das Fieber allmählich, selbst in wenigen Tagen, heruntergehen, sowie die Erscheinungen auf der Lunge (Rasseln etc.) sich vermindern sehen, wenn die Anwendung des Tuberkulocidins überhaupt in dem Fall geeignet ist. Selbst grosse Kavernen bilden keine Kontraindikation, nur müssen die Körperkräfte und die Energie des Patienten nicht zu sehr gelitten haben. — Das Gewicht wird vorher genommen, der Puls bei jeder Visite gemessen und in die Liste eingetragen.

4. Die eigentlich heilende Dose beträgt für den Menschen nach bisherigen Erfahrungen 1,0—1,5 Decigramm, und sollen im ganzen mindestens 5 ccm der nicht verdünnten Substanz, entsprechend ebenso vielen ccm des ausschliefslich zur Herstellung des Tuberkulocidins verwendeten Kochschen Rohtuberkulins in einer Serie von Injektionen verwendet werden. Dann hat unter wöchentlich stattfindender Revision des Befundes (Puls, Temperatur, Gewicht, Allgemeinbefinden und Aussehen) eine Pause von etwa einem Monat einzutreten, worauf je nach Umständen eine zweite Injektionsreihe unternommen wird.

5. Die Berichte bitte ich wöchentlich frankiert an mich

gelangen zu lassen; ich werde gerne weiteren Rat erteilen und nach einer gewissen Zeit sämtliche in der Deutschen med. Wochenschrift veröffentlichen, so dafs ein gleichmäfsiges durch die Zahl der Beobachter unverfängliches Material gewonnen wird.

6. Fürs Erste werden für jeden Patienten 2 Fläschchen von 5 ccm Gehalt abgegeben, von denen das eine eine 2%ige, das andere eine 20%ige Lösung enthält. Mit der ersteren werden die ersten Injektionen von 2,5 und 10 Teilstrichen gemacht, mit der zweiten die folgenden bis zu ½ und ¾ Spritze, gleich 1,0 und 1,5 Decigramm der Substanz.

7. Der Preis beträgt 10 Mark, 12½ Fr., für 1 ccm 100 % Tuberkulocidin; für Arme, Genossenschaften, Krankenhäuser wird ein Rabatt von 20 % gewährt.

Zürich, den 11. November 1891.

Beilage 2.

Weitere Regeln
über die
Anwendung des Tuberkulocidins.

Ich füge meiner Instruktion über die Anwendung des Tuberkulocidins noch einige Bemerkungen hinzu, welche sich aus neueren Beobachtungen ergeben. Ich kann nicht genug davor warnen, fieberhafte Zustände, welche beim Gebrauch desselben auftreten sollten, als Reaktion zu betrachten. Das Präparat erregt absolut kein Fieber bei tuberkulösen Tieren

und ebensowenig bei tuberkulösen Menschen. Wir sind daher in der Lage, gröfsere Dosen dieses Mittels zu geben als des KOCHschen Rohtuberkulins und müssen dabei berücksichtigen, dafs das erstere eine ganz bedeutende, fieberherabsetzende Wirkung besitzt, welche ich übrigens als eine indirekte betrachte, abhängig von einer schädigenden Einwirkung der Substanz auf die Tuberkelbacillen. Steigende Temperatur ist also eine Indikation zur Vermehrung der Dosis.

Ferner ist es notwendig, analog den Tierversuchen, die zu völliger Heilung führten, in einer Reihe von Injektionen gröfsere Mengen des Tuberkulocidins zuzuführen. Ich steige daher rasch mit der Dosis, z. B. von 5 mg auf 1 cg 5 cg, 1 dg per Tag und verweile erst hier einige Zeit, gehe nach Umständen aber auch viel weiter bis auf 5—10 Dezigramm. Bei den grofsen Dosen teile ich, wenn es geht, die Injektionen in zwei Hälften am Tag, entsprechend den oft vorhandenen vor- und nachmittägigen Temperatur-Steigerungen. Im ganzen rechne ich für eine erste Injektionsreihe auf 0,2 per Kilo Körpergewicht, sodafs ein 50 Kilo schwerer Mensch 10 Kubikcentimeter erhalten müfste. Man kann die benötigte Menge für die erste Serie auch durch die Formel P/5 ausdrücken, $^3/_5$ P bezeichnet die mindestens notwendige Gesamtmenge, P ist die Kilozahl des Körpergewichtes. In späteren Serien gebe ich dann im ganzen noch das Doppelte, doch kann dieses auf $^1/_4$—$^1/_2$ Jahr verteilt werden.

Eine Injektionsserie hat selbst dann vollen Erfolg, wenn, abgesehen von dem meist bald eintretenden Schwinden des Hustens und der Verringerung des Auswurfes, sich die Temperaturen zwischen 36 und 37,0, bei Frauen meist etwas höher,

zwischen 36,5 und 37,5, bewegen, oder die letztere Grenze nur sehr wenig überschreiten. Gröfsere tägliche Temperaturschwankungen sind verdächtig und fordern zu baldiger Wiederholung der Einspritzungen auf.

Ohne besonderen Grund auftretende Steigerungen der Temperatur deuten immer darauf hin, dafs der Prozefs noch nicht zum Abschlufs gelangt ist. Doch bleibt manchmal nichts übrig, als hier mit einem vorläufigen Resultat sich zu begnügen, um die Kranken nicht zu sehr zu ermüden. Auch sieht man in der Ruhepause in solchen Fällen oftmals eine ganz aufserordentliche Zunahme des Körpergewichtes und eine unverkennbare Verbesserung des Allgemeinbefindens eintreten, was auf eine Abnahme der Virulenz der noch vorhandenen Tuberkelbacillen hindeutet. Den Zerfall derselben kann man meist schon nach 5—10 gröfseren Dosen konstatieren. Ich habe mich von dieser fundamentalen Thatsache jetzt auch für die menschliche Tuberkulose, wie früher für die tierische, überzeugt.

Am Anfange der Injektionen oft eintretende Gewichtsabnahme wird bald wieder ausgeglichen, entweder in der ersten Injectionsreihe oder in der ersten Pause.

Als Hülfsmittel zur Bekämpfung des hektischen Fiebers habe ich mich namentlich des Antipyrins, welches zu 1,0 Gramm kurz vor der maximalen Steigerung gegeben wird, mit Vorteil bedient.

Zur Linderung und Vermeidung der nach gröfseren Dosen oft eintretenden Schmerzen an der Injektionsstelle verwende ich die Massage der letzteren, sowie Zusatz von $^1/_{10}$ ccm Kokaïnlösung 1 : 10. Dieselbe wird in die Spritze auf-

genommen, nachdem die letztere mit dem Tuberkulocidin gefüllt und jedes Luftbläschen sorgfältig entfernt ist.

Wegen weiterer Zusendung von Tuberkulocidin wollen Sie sich jetzt an die Höchster Farbwerke (vorm. Meister, Lucius & Brüning) in Höchst a. M. (Telegramm-Adresse: Farbwerke Höchstmain) wenden, welchen die Liste derjenigen Ärzte zugesendet worden ist, die jetzt schon das Mittel erhalten. Dabei bleibt aber die Verpflichtung, mir wöchentlich Bericht zu erstatten, aufrecht erhalten.

Den Herren Kollegen bestens dankend für ihre sorgfältigen Berichte, beehre ich mich, Ihnen ein frohes und erfolgreiches neues Jahr zu wünschen.

Zürich-Hottingen, 24. Dez. 1891.

Die beiden vorstehenden Instruktionen wurden allen denjenigen Ärzten mitgeteilt, welche mich um die Überlassung des Tuberkulocidins ersucht haben. Ich bemerke dabei, dafs ich keinem einzigen Arzte, welcher die von mir gestellten Bedingungen zu erfüllen sich bereit erklärte, sein Gesuch abgeschlagen habe.

Der Inhalt dieser beiden Instruktionen bedarf auch gegenwärtig nur geringer Änderungen; doch ist darauf aufmerksam zu machen, dafs bei der ersten Instruktion in Al. 3 noch der Befürchtung Ausdruck gegeben ist, dafs durch die Injektion Temperatursteigerungen hervorgerufen werden könnten, während in der zweiten Instruktion ausdrücklich auf Grund der neu gewonnenen Anschauungen bemerkt ist: „Steigende Temperatur

ist also eine Indikation zur Vermehrung der Dosis." Die letztere Anschauung konnte natürlich erst gewonnen werden, nachdem durch zahlreiche Beobachtungen, die auch von Geheimrat Professor KOCH bestätigt wurden, sich herausstellte, dafs erstens die scheinbaren febrilen Reaktionen nach niedrigen Dosen nicht von diesen, sondern von dem natürlichen Verlaufe des Prozesses abhängen, und zweitens, dafs es gelingt, durch höhere Dosen wenigstens in manchen Fällen die hektische Temperatur herunterzusetzen. Es ist mir von ganz besonderem Werte gewesen, dafs gerade die letzte Thatsache von Professor R. KOCH bestätigt wurde, welcher bei Anwendung dieser Injektionen hektisches Fieber schwinden, dann bei dem Sistieren der Injektionen wieder auftreten und abermals schwinden sah, wenn die Injektionen von neuem vorgenommen wurden.

Professor E. KLEBS.

Nachdem nunmehr die erste Grundlage gewonnen ist für die Anwendung des Tuberkulocidins, halten wir es nicht mehr für notwendig, die allgemeine Verbreitung des Mittels irgendwie zu beschränken. Im Einverständnis mit den Höchster Farbwerken vorm. Meister, Lucius & Brüning kann daher von diesen direkt das Mittel bezogen werden, welches gegenwärtig zum Preise von Mark 6.— der ccm abgegeben wird. Mit Genossenschaften, Krankenhäusern, Armenvereinen sind wir gerne bereit, besondere Verträge zu schliefsen.

